

ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

NÁRAY-SZABÓ GÁBOR

A MOLEKULÁK
HARMÓNIAJA



94

AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST



ÉRTEKEZÉSEK
EMLÉKEZÉSEK

ÉRTEKEZÉSEK EMLÉKEZÉSEK

SZERKESZTI
TOLNAI MÁRTON

NÁRAY-SZABÓ GÁBOR

A MOLEKULÁK HARMÓNIAJA

AKADÉMIAI SZÉKFOGLALÓ

1990. NOVEMBER 13.



AKADÉMIAI KIADÓ, BUDAPEST

A kiadványsorozatban a Magyar Tudományos Akadémia 1982. évi CXLII. Közgyűlése időpontjától megválasztott rendes és levelező tagok székfoglalói — önálló kötetben — látnak napvilágot.

A sorozat indításáról az Akadémia főtitkárának 22/1/1982. számú állásfoglalása rendelkezett.

ISBN 963 05 6322 3

Kiadja az Akadémiai Kiadó, Budapest

© Náray-Szabó Gábor, 1992

Minden jog fenntartva, beleértve a sokszorosítás, a nyilvános előadás, a rádió- és televízióadás, valamint a fordítás jogát, az egyes fejezeteket illetően is.

Printed in Hungary

TARTALOM

1. Bevezetés	7
2. Illeszkedés	10
3. Hasonlóság	17
4. Szépség	24
5. Türelem	34
6. Zárszó	38
7. Irodalom	39

1. BEVEZETÉS

A „harmónia” szó jelentése „megegyezés, egyformaság, részek egyesítése vagy elrendezése egységes egésszé”. A „harmonizál” ige megfelel a „művészi hatásában kellemes” állításnak. Nekem a harmóniáról négy fogalom jut eszembe: illeszkedés, hasonlóság, szépség és türelem. Ezek a mindennapi fogalmak a kémiában is igen fontosak, bár átvitt értelemben használjuk vagy más szavakkal írjuk le őket. Székfoglalóban megpróbálom bemutatni, hogy a szó különböző jelentései tudományos értelemben is rokon értelműek, sőt bizonyos értelemben harmonizálnak, össze is függenek egymással.

A molekulák harmóniájának tanulmányozása egyszerű és általános szabályok felismeréséhez vezethet, amelyek ugyan nem mindig egzaktak, de sokat segítenek bizonyos molekulatulajdonságok elméleti előrejelzésénél vagy éppen a nem-kovalens molekulakomplexek képződési szabályainak megértésénél. Ilyen nem-kovalens társulások jönnek létre például egyes gyógyszerek és biológiai makromolekulák között, aminek eredménye a biológiai hatás (a fájdalom mérséklődése, a betegséget előidéző mikroorganizmusok pusztulása vagy más tünet). Fontos szerepet játszanak a nem-

kovalens kölcsönhatások a kristályok és az oldatok szerkezetének kialakulásában, bizonyos kémiai reakcióknál és más jelenségeknél is. Bár a modern tudomány óriási eredményeket ért el a természeti jelenségek kvantitatív leírásában, szükségünk van a kvalitatív megközelítésre is, amely nem mindig szolgáltat számszerű adatokat, de a jelenségek nagy csoportjára általánosan érvényes. HEISENBERG állította, hogy egyedül a matematikai megfogalmazás nem elégséges egy természeti jelenség teljes megértéséhez, ezért a kvalitatív törvényszerűségek felismerése elmélyítheti ismereteinket [1].

Az alábbiakban sorra vesszük a molekuláris harmónia különböző vonatkozásait. Az *illeszkedés* szorosan összefügg a molekuláris felismeréssel, amellyel kapcsolatos kutatásaiért kapott Nobel-díjat 1987-ben CRAM, LEHN és PEDERSEN. Ez szabályozza a biokémiai folyamatok jelentős hányadát, a molekulakristályok képződését és még sok más kémiai jelenséget. A *hasonlóság* alapján osztályozhatjuk a molekulákat egyes fizikai, kémiai vagy biológiai tulajdonságaik szerint. Ennek az az alapja, hogy a rokon vegyületek hasonló kötésekből, hasonló térbeli alakban épülnek fel, az egyes kötésekhez többé-kevésbé átvihető fizikai paraméterek rendelkeznek és a molekulák tulajdonságai közelítőleg kiszámíthatók ezen kötésparaméterek összegeként. A modern számítógépes grafika segítségével megjelenített mo-

lekulák *szépsége* feltűnik a kívülállóknak is, a lelkes kutató nem vonhatja ki magát a modellek forma- és színgazdagságának hatása alól, ami sajátos örömet okoz a mindennapi munkában. Végül felismerhető a *tolerancia* a molekulák társulásánál, a pontosabb illeszkedés érdekében a kölcsönhatásba lépő alkotórészek kisebb-nagyobb mértékben változtathatják konformációjukat.

2. ILLESZKEDÉS

Az *illeszkedés* vagy idegen szóval *komplementaritás* a molekulák világában igen fontos jelenségcsoportot érint. Bizonyos, megfelelően nagy méretű molekulák (fehérjék, DNS, ciklodextrin, koronaéterek stb.) üreges szerkezetűek és képesek arra, hogy más molekulákat vagy molekularészleteket befogadjanak ebbe az üregbe. A társulás erősségét a nem-kovalens kölcsönhatások szabályozzák, és a jelenség lényege jól megérthető az EMIL FISCHER által száz éve javasolt *kulcs-zár analógia* alapján [2]. Eszerint a vendégmolekula úgy illeszkedik a gazda üregébe, mint egy kulcs a zárba. Lássuk, mit is jelent ez a komplementaritás a molekulák világában.

Az illeszkedésnek három fő fajtája különböztethető meg: geometriai, elektrosztatikus és hidrofób [3]. A geometriai illeszkedés könnyen megérthető, hiszen jól tudjuk, hogy a kvantummechanikára visszavezethető okok miatt a különálló molekulák atomjai bizonyos távolságnál közelebb nem kerülhetnek egymáshoz. Éppúgy előfordulhat tehát, hogy egy molekula nem fér be a gazda üregébe, mint ahogyan a rossz kulcs sem illeszkedik az ajtó-zárba. Az elektrosztatikus illeszkedés megfelel a vendég és a gazda közötti hidrogénhíd- és

ionos kötések optimális kialakulásának, és a mágneses kulcs hasonlatával világítható meg. Ha nem kerülnek fedésbe a kulcs és a zár mágnesezett részei, nem nyílik az ajtó akkor sem, ha egyébként az illeszkedés megfelelő. A hidrofób komplementaritás fizikai háttere bonyolultabb, a vizes oldatban kialakuló molekulatársulásokra vonatkozik. Lényege az, hogy az apoláris molekularészletek a gyenge kölcsönhatás következtében nem szívesen kötnek meg vizet a felületükön, ezért azok a molekulák, amelyek túlnyomó részt ilyen csoportokat tartalmaznak, nehezen oldódnak vízben, a folyamat termodinamikailag kedvezőtlen. Az oldott molekulák megzavarják maguk körül az optimális vízszerkezetet és ez a kedvezőtlen hatás akkor csökkenhet, ha az apoláris részek fedésbe kerülnek egymással. Ilyenkor kiszorul közülük a víz, csökken a hidratáció szempontjából kedvezőtlen felület nagysága.

A geometriai és elektrosztatikus illeszkedés együttesen valósul meg a foszfokolin és egy immunglobulin-molekula kölcsönhatásánál [4] (1. ábra). Ismeretes, hogy az élő szervezet védekezik a bele kerülő idegen anyagok és kórokozók ellen, és a védekezés első lépése a molekuláris szintű felismerés. Az antitest (más néven immunglobulin) felszínén elhelyezkedő üregbe pontosan beleilleszkedik az idegen anyag (haptén), amely esetünkben egy pozitív töltésű foszfokolin-molekula. A molekula térbeli kiterjedését érzékeltető ún. van der Waals-



1. ábra. Foszfokolin és immunglobulin illeszkedése. A molekula van der Waals-felületét pontok jelzik. Figyeljük meg a foszfokolin alsó részén keresztekkel jelölt részeket, ahol az elektrosztatikus potenciál pozitív és jól illeszkedik az üres pontokkal jelölt üregbe, ahol negatív a potenciál

felület, amelyet a számítógéppel készített ábrán pontokkal ábrázoltak, szinte tökéletesen illeszkedik az antitest üregébe. Nemcsak a geometriai, hanem az elektrosztatikus illeszkedés is megvalósul, a foszfokolin pozitív töltésű

csoportja körül kialakuló, pozitív potenciállal jellemezhető régió megtalálja negatív párját az antitest negatív töltésű üregében. Az illeszkedés eredménye a viszonylag erős kötődés, melynek következtében az antitest a megsemmisítés helyére szállíthatja a haptént.

A hidrofób illeszkedés egy érdekes megnyilvánulását magyar és amerikai kutatókkal közös dolgozatban írtuk le [5]. Ismeretes, hogy a tripszin pozitív töltésű lizin vagy arginin oldallánc mellett hasítja a peptideket, másképp kifejezve, a $P'_i \dots P'_1 P_1 \dots P_i$ aminosav-szekvenciában $P_1 = \text{Lys}$ vagy Arg . A tapasztalt jelenséget specificitásnak nevezzük, és oka az, hogy az aktív hely közelében van egy üreg (zseb), ennek a legalján egy negatív töltésű aszpartát oldallánc foglal helyet, amely erősebben köti magához a szubsztrát bele illeszkedő pozitív oldalláncait (ha vannak ilyenek), mint másokat. Csökken az aktiválási energia, és a reakció felgyorsul.

Biokémikus kollégáim előállították a tripszin Asp/Ser-189 mutánsát, melyben a zseb aszpartátját poláris, de nem töltött szerinre cserélték. A munka során felmerült az ötlet, hogy meg kellene vizsgálni a mutáns enzim specificitását kvantitativ jellemző $\log k_{\text{cat}}/k_M$ mennyiség pH-függését. A kísérletek igen érdekes eredményre vezettek, a pH növelésével $\log k_{\text{cat}}/k_M$ nőtt a P_1 helyen lizint vagy arginint tartalmazó szubsztrátoknál, nem változott azonban pl. a $P_1 = \text{Tyr}$ esetben. A kísér-

let azt mutatja, hogy a biofázisban a pH növelésével deprotonálódott, ezáltal töltését elvesztett Lys és Arg oldalláncot a zseb alján elhelyezkedő, ugyancsak töltés nélküli Ser erősebben köti, mint a pozitívan töltött protonált formákat, ezért megnő a kölcsönhatási szabadentalpiával arányos $\log k_{\text{cat}}/k_{\text{M}}$.

A fenti tapasztalat látszólag ellentmond a klasszikus elektrosztatikának, mely szerint vákuumban a monopólus-monopólus kölcsönhatások a legerősebbek, ezeket követik a dipólus-dipólus, dipólus-kvadrupólus stb. kölcsönhatások. Az ionos (I), poláris (P) és apoláris (A) aminosav-oldalláncok kölcsönhatása következtében fellépő szabadentalpia-változás sorrendje tehát vákuumban a következő lenne:

$$\Delta G_{\text{II}} > \Delta G_{\text{IP}} > \Delta G_{\text{PP}} > \Delta G_{\text{IA}} > \Delta G_{\text{PA}} > \Delta G_{\text{AA}}. \quad (1)$$

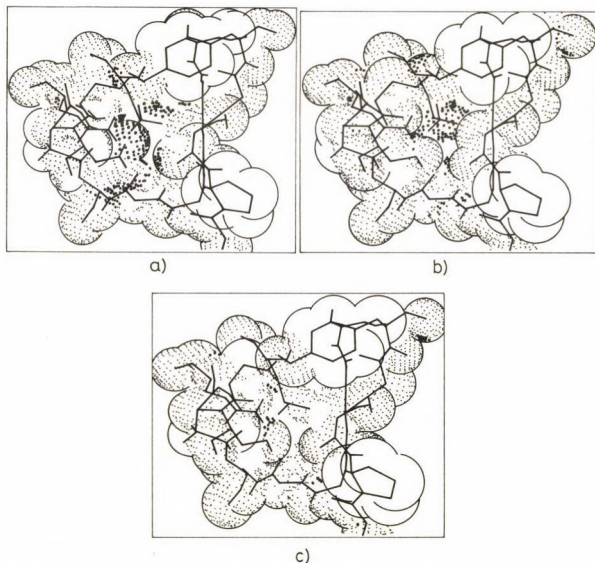
(Feltételeztük, hogy a szabadentalpia arányos a kölcsönhatási energiával.) Ezzel szemben a vizes biofázisban hipotézisünk szerint érvényes a „similis simili gaudet” (hasonló a hasonlóhoz húz) elv, vagyis a kölcsönhatási szabadentalpiák a következőképpen viszonyulnak egymáshoz:

$$\Delta G_{\text{XX}} > \Delta G_{\text{XY}} \quad (2)$$

(X, Y = I, P vagy A). Az elv érvényességét ellenőriztem a szubtilizin és a tirozin-tRNA-szintetáz számos mutánsa esetében is és mindössze néhány kivételt találtam [6]. Az a sejté-

sem, hogy ezek térbeli hatásokra vezethetők vissza, ahol a kedvezőtlen illeszkedés vezet a (2) egyenlet megsértéséhez.

A „*similis simili gaudet*” elv a hidrofób illeszkedés egyik példája. Az illeszkedés akkor ideális, ha a fedésbe (kölsönhatásba) kerülő részek hidrofobicitása hasonló egymáshoz. A hidrofobicitás jellemzésére alkalmas egyik mennyiség a molekula van der Waals-felületére átlagolt elektrosztatikus tér [7]. Ha ez nagy, erősen, ha kicsi, gyengén kötődnek a pontdi-



2. ábra. A lizin oldallánc illeszkedése a tripszin specificitási zsebébe. Vastag pontok: erős elektrosztatikus tér, vékony pontok: közepes tér, üres régiók: gyenge tér. a) Asp⁻-Lys⁺, b) Ser-Lys⁺, c) Ser-Lys⁰

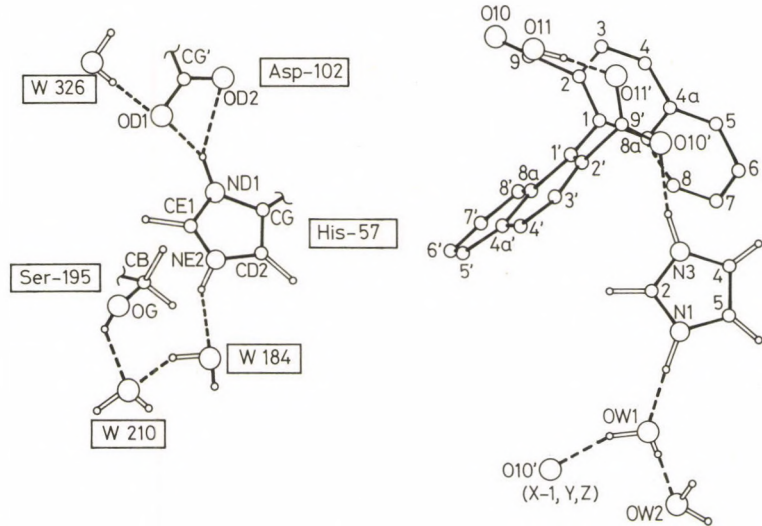
pólusnak tekinthető vízmolekulák, vagyis a molekula hidrophil, illetve hidrophób. Az átlagos elektrosztatikus térrel különböző régiókat is jellemezhetünk ugyanazon molekulán belül, ezáltal elemezhető a hidrophób illeszkedés a molekulatársulásokban. A tripszin Asp/Ser-189 mutánsának hidrophób illeszkedése a szubsztrát protonált és deprotonált Lys oldalláncával a 2. ábrán érzékelhető. A natív (természetben előforduló) enzimben a negatívan töltött aszparát erősen hidrophil, jól illeszkedik (erősen kötődik) hozzá a pozitívan töltött lizin. A mutáns enzimben az illeszkedés tökéletlen, mert közepes, illetve erős térrel jellemzett oldalláncok kerülnek szembe egymással. Ismét helyreáll az illeszkedés a deprotonálódás hatására, amikor a Ser-189 közepesen hidrophil oldalláncával a deprotonált lizin ugyancsak közepesen hidrophil oldallánca kerül szembe [3].

Úgy tűnik, hogy a „*similis simili gaudet*” elv érvényesül a kristályok képződésénél is, hiszen általános tapasztalat, hogy ezekben a molekulák hidrophób, illetve hidrophil részei inkább társulnak egymással, mint a másik csoport tagjaival.

3. HASONLÓSÁG

Az illeszkedés fogalmából kiindulva egyenesen következik a hasonlóság meghatározása is. Ebben az értekezésben azokat a molekulákat tekintjük hasonlóknak, amelyek ugyanazon molekuláris üregbe képesek beilleszkedni. Ezek számos kémiai és elsősorban biológiai tulajdonsága, mint például kristályszerkezetük bizonyos vonásai, enzimgátló vagy az immunválaszt kiváltó hatásuk is hasonló. Természetesen a definíció nagymértékben függ attól, hogy a hasonlóság milyen molekulatulajdonsággal kapcsolatos, más a forráspontok, más a kémiai reakciókészség és más a biológiai hatás esetében. A hasonlóság egy másik meghatározása a kémiai kötéstulajdonságok közelítő átvihetőségén alapszik. Ezzel magyarázható pl. a homológ sorok tagjainak hasonló fizikai és kémiai viselkedése, valamint a funkciós csoportok reakcióképességének közelítő változatlansága függetlenül attól, hogy milyen alapmolekulához csatlakoznak. Akárcsak az illeszkedésnek, a hasonlóságnak is három fő szempontja ismeretes, a geometriai, az elektrosztatikus és a hidrofób. Alábbiakban mindegyikre egy-egy példát mutatok be saját kutatásaimból.

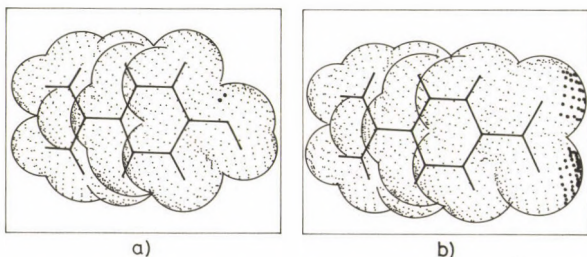
A geometriai hasonlóság tényét elsősorban a racionális gyógyszertervezésben használják



3. ábra. Ser-His-Asp katalitikus triád elrendeződése a *Streptomyces Griseus* proteáz A formájában (bal oldalon), karboxilát-imidazol-víz triád a BNDA. Im. $2\text{H}_2\text{O}$ kristályos komplexben

ki, én egy sajátos esetet tárgyalok. Egy előadásban hallva a hisztidin-aszpartát páros kitüntetett szerepéről a szerin proteázok katalitikus mechanizmusában, CZUGLER MÁTYÁS elkészítette az általa már régebben vizsgált 1,1'-binaftil-dikarbonsav elegykristályát imidazollal és vízzel. Ahogy az a 3. ábrán látható, a röntgendiffrakciós módszerrel meghatározott térszerkezet meglepő hasonlóságot mutat egy enzim, a *Streptomyces Griseus* proteáz A aktív helyével [8]. A hasonlóság kiterjed a környezettől származó elektrosztatikus térre is, amely a karboxilát-hisztidin-víz rendszer atomjai mentén hasonlóan változik a kristályban is, mint az enzimben. Ez a felismerés lehetőséget ad arra, hogy enzimek aktív helyének viszonylag hű modelljét állítsuk elő egyszerű elegykristályok formájában [9].

Az elektrosztatikus hasonlóságot a tripszin működését gátló, szubsztituált benzamidinszármazékok példáján érthetjük meg [10]. Ezek a molekulák merevek, alak és méret szempontjából is igen hasonlók egymáshoz, ezért kötésük erőssége a tripszinhez jó közelítéssel csak egy tényezőtől, elektrosztatikus tulajdonságaiktól függ. Ezt az is bizonyítja, hogy számított elektrosztatikus kötési energiájuk jó közelítéssel párhuzamosan változik a kísérletileg meghatározott kötési szabadentalpiával. A 3-as és a 4-es pozícióban elhelyezkedő CH_3 , NH_2 , OH , OCH_3 , OC_2H_5 , COCH_3 , NO_2 , COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONHCH_3 szubsztit-



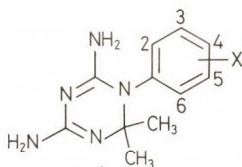
4. ábra. Szubsztituált benzamidinszármazékok elektrosztatikus hasonlósága. a) 4-OH, b) 4-NO₂. Vastag pontok: negatív potenciál, vékony pontok: pozitív potenciál

tuensek két, eltérő elektrosztatikus tulajdonságokkal bíró csoportra oszthatók (4. ábra). Az első csoportba (S_I) tartozó 3-CH₃, 3-OH, 3-OCH₃, 3-OC₂H₅, 4-CH₃, 4-NH₂, 4-OH, 4-OCH₃ és 4-OC₂H₅ szubsztituenseket az jellemzi, hogy körülöttük (a van der Waals-felületen) az elektrosztatikus potenciál mindenütt pozitív, míg a másik csoportnál (S_{II}, 3-NO₂, 3-COOCH₃, 3-COOC₂H₅, 3-COCH₃, 3-CONHCH₃, 4-NO₂, 4-COOCH₃, 4-COOC₂H₅, 4-COCH₃ és 4-CONHCH₃) a potenciál a van der Waals-felület egyes helyein negatív. Ezeken a helyeken a szubsztituensek kölcsönhatása az enzim negatív potenciálját kialakító negatív töltésekkel kedvezőtlen, a gátló hatás csökken. A kísérleti gátló koncentrációk logaritmusára, mely arányos a kölcsönhatási energiával, a következő összefüggés írható fel:

$$pK_i(S_I) > pK_i(S_{II}). \quad (3)$$

Tripszin esetében a fenti összefüggés három szubsztituens kivételével teljesül. A (3) egyenletet általánosítottam a trombinra és a plazminra is, bár ezek térszerkezete a kutatások időpontjában nem volt ismeretes.

A hidrofób hasonlóság az illeszkedéshez hasonlóan jellemezhető, de elektrosztatikus térrel, hanem más módon is [11]. Ebben az előadásban az átlagos elektrosztatikus tér kvantitatív hatás-szerkezet összefüggésekben (angol betűnévvel: QSAR) való felhasználásáról beszélek [12]. HANSCH és munkatársai meghatározták több mint száz szubsztituált triazinszármazék (l. az általános képletet) gátló hatását a csirkemájban található dihidrofolát reduktázra, és azt találták, hogy jó közelítéssel párhuzamossan változik a minimális gátló koncentráció logaritmususa (pK_i)



a lipofilicitást jellemző π paraméterrel [13]. Felmerült az ötlet, hogy az empirikus alapon és nem mindig egyértelműen meghatározható lipofilicitást lehet-e helyettesíteni a molekula van der Waals-felületére átlagolt elektrosztatikus terével (F). Feltételezzük, hogy F kiszámítható a különböző molekulák között átvihető, elméletileg meghatározható atomi járulékok összegeként.

Statisztikai összefüggést kerestünk, amelyben felhasználtunk három további paramétert is. N a molekulában lévő hidrogénhídképző protondonor (NH, OH) és protonakceptor (N, O, F, Cl) csoportok számának a különbsége. I egy ún. indikátor paraméter, mely azt fejezi ki, hogy a molekula adott helyén van-e hidrogénhíd kialakítására alkalmas protonakceptor csoport vagy sem. V a szubsztituens atomjainak a száma, mely közelítőleg arányos a molekulatérfogattal. Elhagyva mindazokat az eseteket, amikor az eltérés a számított és kísérleti érték között $0,5 \text{ p}K_i$ egységnél nagyobb, az alábbi összefüggés írható fel.

$$\begin{aligned} \text{p}K_i = & -0,104 F + 0,135 N + \\ & + 1,025 I - 0,016 V + 8,20 \end{aligned} \quad (4)$$

$$n = 83 \quad r = 0,944 \quad s = 0,249 \quad F = 160,9$$

A nagy eltérést mutató esetek felét viszonylag egyszerű módon értelmezni tudtuk, a többi kivétel még magyarázatra szorul. Olyan, kevés atomot tartalmazó és viszonylag merev szubsztituensek esetében, melyek térbeli alakja hasonló, megszerkesztettük az enzim kötőhelyének modelljét, amely a vizsgálataink időpontjában még nem volt ismeretes. A modell mindössze egy vízmolekulát és egy pozitív töltésű Li-atomot tartalmaz megfelelő geometriai elrendezésben. A CNDO/2 szemiempirikus kvantumkémiai módszerrel kiszámítva az inhibítor kölcsönhatási energiáját az enzim pozitív töltését reprezentáló

lítiumatommal (E), valamint a Tyr-31 oldalláncot helyettesítő vízmolekulával (E_H), a következő egyenletet kaptuk.

$$pK_i = -0,104 F + 0,066 E_H + 0,015 + 8,15 \quad (5)$$

$$n = 13 \quad r = 0,978 \quad s = 0,182 \quad F = 66,9$$

A fenti egyenletekből arra következtethetünk, hogy a molekula vagy egy szubsztituens átlagos elektrosztatikus tere alkalmas a hasonlóság (és a különbözőség) kifejezésére, és ezáltal paraméterként használható QSAR összefüggésekben. Azt is megállapítottuk, hogy akár N -et, akár E -t használjuk az (5) egyenletben, közelítőleg azonos korrelációs koefficienszt kapunk. A tisztán empirikus alapon definiált N tehát tulajdonképpen az enzim elektrosztatikus potenciáljával való kölcsönhatás mértékének közelítő kifejezője.

4. SZÉPSÉG

A harmónia előző két fejezetben tárgyalta, tisztán természettudományos vonatkozása kiegészíthető egy újabbal, amely a képzőművészetekkel rokon. A molekulák a természet részei, ezért akárcsak bármely más makroszkopikus objektum, egy táj, egy állat vagy egy ember, szépek lehetnek [14]. Ez a szépség több vegyészt megragadott [15, 16], főbb vonatkozásai a következők:

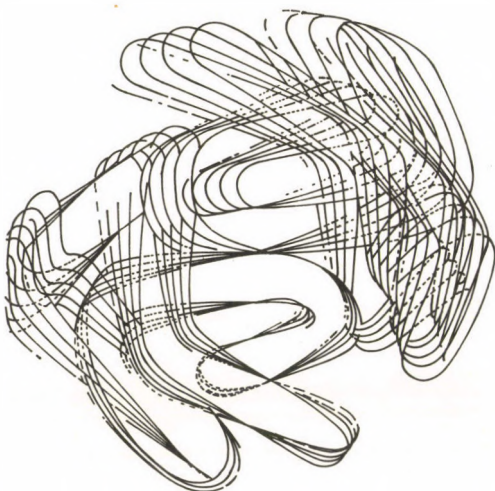
- formagazdagság,
- szimmetria,
- célszerűség,
- dinamika,
- újdonság.

A molekulák formagazdagsága és a szimmetriája, az ezekből eredő szépség a számítógépes molekulagrafika révén tárulhat fel előttünk, amely körülbelül tíz éve áll rendelkezésre. Korábban csak a szakemberek tudták elképzelni és a képletek alapján lerajzolni a molekulákat, számítógépes szerkesztésük ma is komoly előzetes tanulmányokat igényel. A kész ábrákon azonban már mindenki számára élvezhető, és egyre több helyen találkozunk hirdetésben, folyóiratokban és másutt a molekulák szebbnél szebb képével. Az esztétikai élmény talán segít majd oldani az utca emberének az idegenkedé-

sét a molekuláktól és tágabb értelemben a kémiától is. Az ismeretlen mindig kissé félelmes, úgy vagyunk vele, mint a régiek az erdővel, amelyet félelemtől átitatott képzeletük gonosz manókkal népesített be. Az erdő ma már a fejlett társadalmakban vonzó kirándulóhely, megihleti a művészeteket, és az élet minőségének egyik kifejezője.

A célszerűség a klasszikus képzőművészetben is a szépség egyik fontos eleme. Amikor valaki megcsodálja az Erzsébet-híd tartókábeleinek kecsesen hajló ívét, tudatosan vagy tudat alatt tisztelgő a mérnöki teljesítmény előtt is, mely lehetővé tette egy bonyolult, nagy teherbírású és ellenállóképességű építmény létrehozását látszólag egyszerű elemekből. Ezt az egyszerűséget a tartószerkezetekre vonatkozó elmélyült tudás teszi lehetővé, itt tehát találkozunk egymással a sokszor szembeállított humán és reál szemlélet, a híd éppen attól szép, hogy ezek hatnak egymásra.

A dinamika, a mozgás a molekulák fontos jellemzője. Sok jelenség csak ennek az állandó, rezgő, forgó és sokféle aperiodikus mozgásnak az ismeretében érthető meg. Az 5. ábrán a vérben az oxigén szállítását lebonyolító hemoglobinmolekula különböző konformációit láthatjuk, amelyek az oxigénfelvétel során folyamatosan alakulnak át egymásba [17]. Jól érzékelhető az élet eme fontos molekulájának formagazdagsága mellett lenyűgöző dinamikusa is.

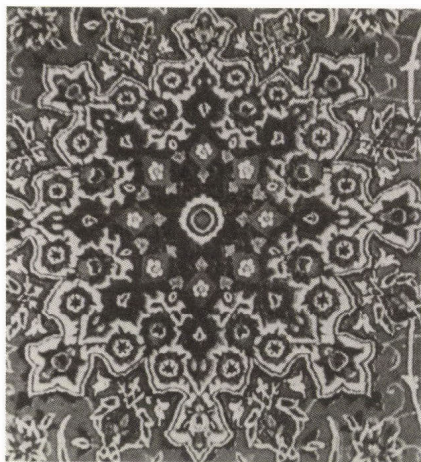


5. ábra. A hemoglobinmolekula alakváltozásai oxigénfelvétel közben

Az újdonság szépségére ROALD HOFFMANN hívta fel a figyelmet [15], ez elsősorban az aktív kutatók előtt tárul fel. Új típusú kémiai kötések, szerkezetek, eddig meg nem szokott molekulatársulási formák bontakozhatnak ki a molekuláris jelenségeket kutató szakemberek előtt, és ez intellektuális izgalmat, a szépség érzetét kelti. Talán a matematikusok érezhetnek hasonlót, amikor kidolgoznak vagy megérteneek egy elegáns bizonyítást. A kezdeti zűrzavarból és sötétségből fokozatosan, kemény munka árán bontakozik ki az új gondolat. Minden helyére kerül és megnyugszik, mi-



6. ábra. Rózsaillat: a fenil-etil-alkohol-molekula művészi ábrázolása (közlés a szerző engedélyével)

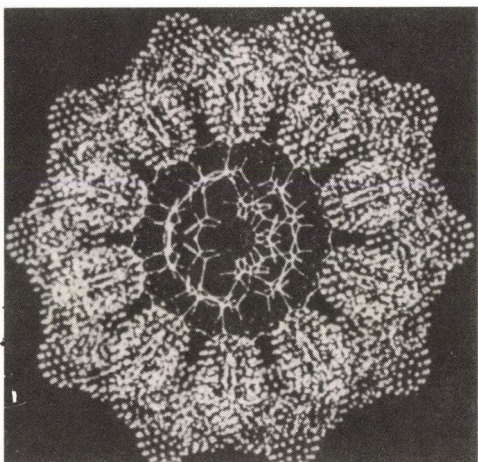


a)



c)

7. ábra. a) kazak szőnyeg, b) a DNS-molekula keresztmetszeti komplex

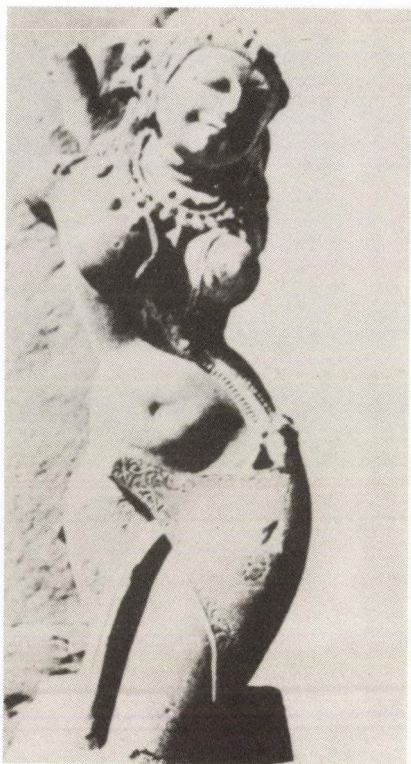


b)

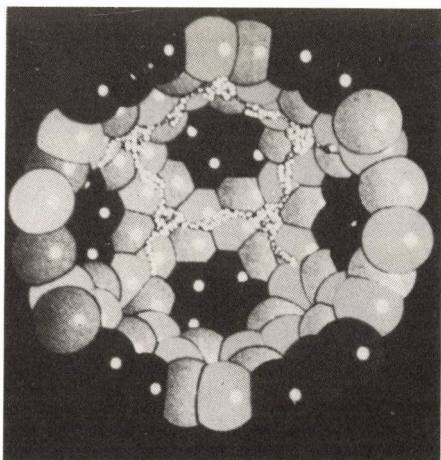


d)

képe, c) a smithsonit nevű kristály, d) a lizozim-szubsztrát térkitöltő ábrázolása

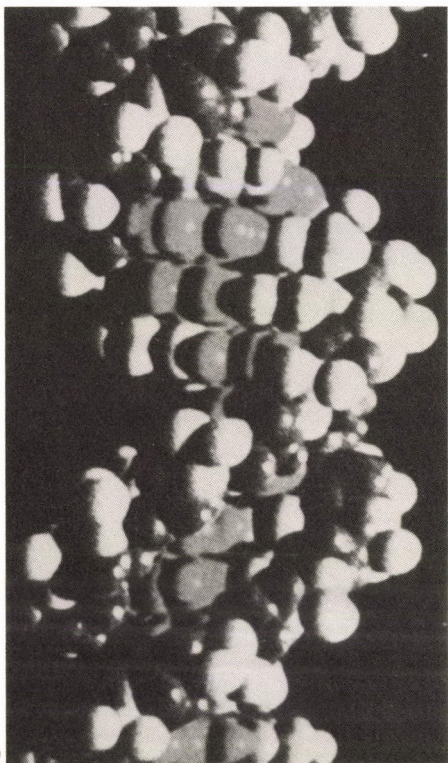


a)

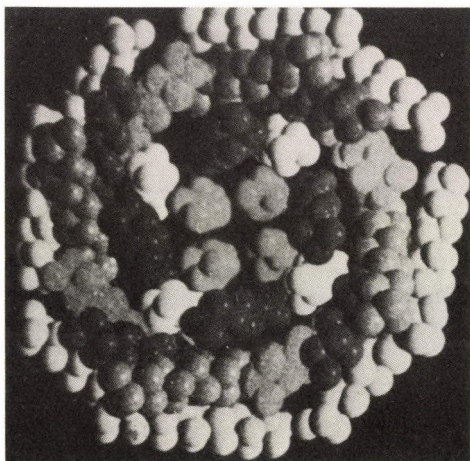


c)

8. ábra. a) indiai fa-istennő szobra a XI. századból, b) a DNS-
d) membráncsatorna-fehérje



b)



d)

molekula hosszanti ábrázolása, c) modern művészi alkotás,
térkitöltő ábrázolása

közben az emberiség szellemi kincse egy apró adalékkal gazdagodott.

Talán a magyar származású KEPES GYÖRGY volt az első, aki felismerte az olyan tudományos és technikai objektumok szépségét, amelyek az emberi szem számára csak segédeszközökkel, különleges fényképezőgéppel, mikroszkóppal vagy más módon érzékelhetők [18]. Könyvében gyönyörű fényképeket láthatunk a hangsebességnél gyorsabban repülő golyóról vagy egy légy kétszázszorosra nagyított szeméről. A tudományos fényképezéshez hasonlóan a molekulagrafika is a mindennapi életben nem érzékelhető tárgyakat jelenít meg, és azáltal, hogy a szemlélőhöz közel hozza őket, érzelmi hatást is kiválthat. Kézenfekvő tehát a gondolat: a molekulák éppúgy lehetnek majd egyszer a képzőművészet tárgyai, mint egy személy vagy egy táj. Valóban, Svédországban, az Uppsalai Agrártudományi Egyetem előtt áll egy szobor, amely a DNS-molekulát ábrázolja a művész szemével. Magyarországon a Veszprémi Egyetemen dolgozó VÍZI BÉLA választotta szobrai tárgyául a molekulákat. Egy alkotását a 6. ábrán láthatjuk.

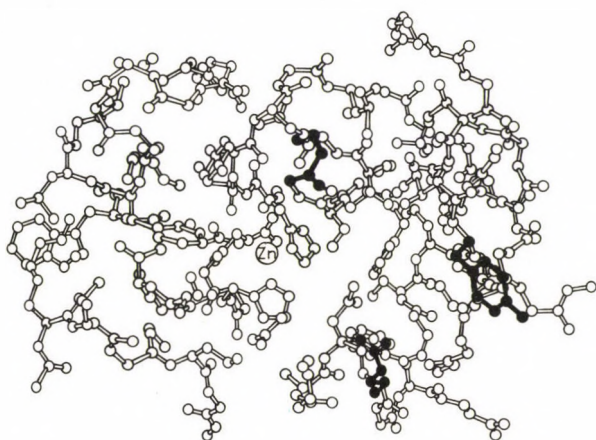
Hogy jobban érzékelhessük a molekulák és a mindennapi élet lényeinek és tárgyainak közös szépségét, a 7. és 8. ábrán néhány képpárt mutatunk be, melyek egymás mellett ábrázolnak egy szép molekulát és egy képzőművészeti alkotást, illetve természeti képződményt. Bizonyára nemcsak nekem, hanem másoknak is

feltűnik a párhuzam, a díszítő motívumok, a formák, a szerkezeti elemek és a színgazdagság hasonlósága, amely talán még jobban kiemeli a molekulák szépségét. Ma kissé még utópisztikusan hangzik, de egyáltalán nem látszik lehetetlennek, hogy eljön majd az idő, amikor egy különleges szemüveg segítségével, mely egyszerre készít röntgendiffrakciós felvételt a szemlélt tárgyról és egy apró szuperkomputer segítségével azt ki is értékeli, közvetlenül bepillanthatunk a molekulák világába, és ugyanúgy csodálhatjuk a szépségét, mint ma például a Balatonét.

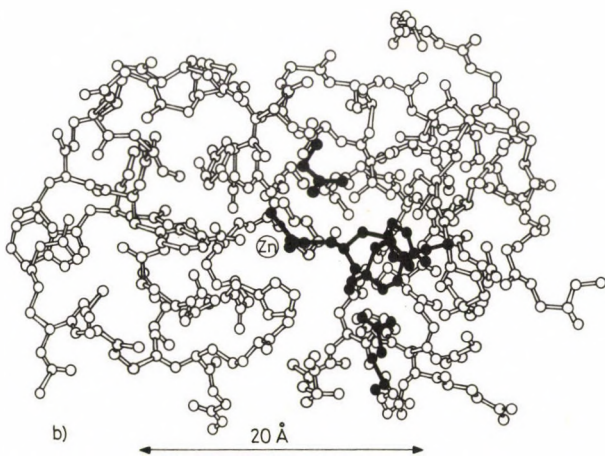
5. TÜRELEM

Miután a molekulák mozgékonyak és kölcsönhatásuk során sokszor jelentős konformációs változáson mehetnek keresztül, némi fantáziával megtalálhatjuk a türelem molekuláris megfelelőjét is. Először KOSHLAND mutatott rá az úgynevezett indukált illeszkedés jelenségére [19], melynek következtében bizonyos enzimek, de egyéb biopolimerek is konformációs változásokon mehetnek át a hozzájuk kötődő szubsztrát vagy más ligandum hatására. A kölcsönhatás következtében maga a szubsztrát is deformálódik, így az eredeti Fischer-féle kulcszár modell módosításra szorul: a jelenség a kéz és a kesztyű illeszkedéséhez hasonlít, amikor a kölcsönhatás következtében mindkét résztvevő molekula türelmesen egymáshoz simul. Jó példa erre a karboxipeptidáz és szubsztrátja kölcsönhatása (9. ábra), ahol a kötőhely közelében lévő Arg-145, Tyr-248 és Glu-270 oldal-láncok konformációja a szubsztrát jelenlétében jelentősen megváltozik, ezáltal biztosítva az optimális illeszkedést [20].

A türelem fontos összetevője a molekulákkal foglalkozó kutatók tevékenységének is. Tudományuk rendkívül szerteágazó, a matematika, a fizika és a kémia bizonyos ágainak mély ismeretére van szükség ahhoz, hogy a



a)



b)

20 Å

9. ábra. A karboxipeptidáz konformációváltozása szubsztrát kötésének hatására. *a)* Szubsztrátmentes állapot, *b)* enzim-szubsztrát komplex. Sötétített oldalláncok: Arg-145, Tyr-248 és Glu-270

molekulafogalom egy szakember mindennapos munkaeszközüvé váljék. A biológusok, orvosok, mérnökök, mezőgazdák és mások, akik egyre közelítenek a molekuláris szinthez szakterületük művelése során, még további tudással kell rendelkezzenek. Döntő tehát az interdiszciplinaritás, sokféle gondolkodásmódot, vizsgálati és leíró módszert kell ismerni, azok között el kell tudni igazodni, teljesítőképességük határait fel kell tudni mérni. A tudományban ez azért különösen nehéz, mert a tudásnak igen mélynek és részletesnek is kell lennie, hogy a rendkívül bonyolult jelenségek újabb vonásait felismerhessük.

Nem meglepő tehát, hogy még az egyébként igen jól felkészült kutatók is, akik életüket gondolkodással töltik, sokszor csak félve vagy egyáltalán nem merészkednek számukra idegen területekre, az interdiszciplinaritás csak nehezen tör utat magának. Sokszor a szakmai bizonytalanság az oka annak, hogy a viták személyeskedéssé fajulnak, és a tudományos igazság kiderítése helyett a vitapartner lesz a cél. A fenti helyzet elkerülését segíti a türelem, a nyitottság a mások gondolatainak a befogadására. A vita során a felek tisztelik egymást, engednek egymásnak, elismerik egy másfajta megközelítés jogosságát is, ugyanakkor semmit sem engednek a tudományos igazságból.

A türelem, egymás elfogadása és megértése nemcsak a tudományban, hanem a társadalom életében is alapvető jelentőségű, egyik alapfel-

tétele a demokráciának. A mai Magyarország egyik legnagyobb próbatétele, hogy meg tudjuk-e érteni egymást, képesek vagyunk-e eltűrni a másságot, ugyanakkor nem élünk-e vissza a kisebbségi helyzettel. Tudomásul kell venni, hogy sokan és sokfélék vagyunk, de talán egy törekvésünk közös: el akarunk jutni Európába.

6. ZÁRSZÓ

Engedjék meg, hogy előadásom végén ne térjek ki külön a köszönetnyilvánításokra. Munkatársaim, akikkel együtt az ismertetett kutatási eredményeket elértem, szerepelnek az irodalmi hivatkozásokban, és úgy érzem, ez a közös munka legfontosabb elismerése.

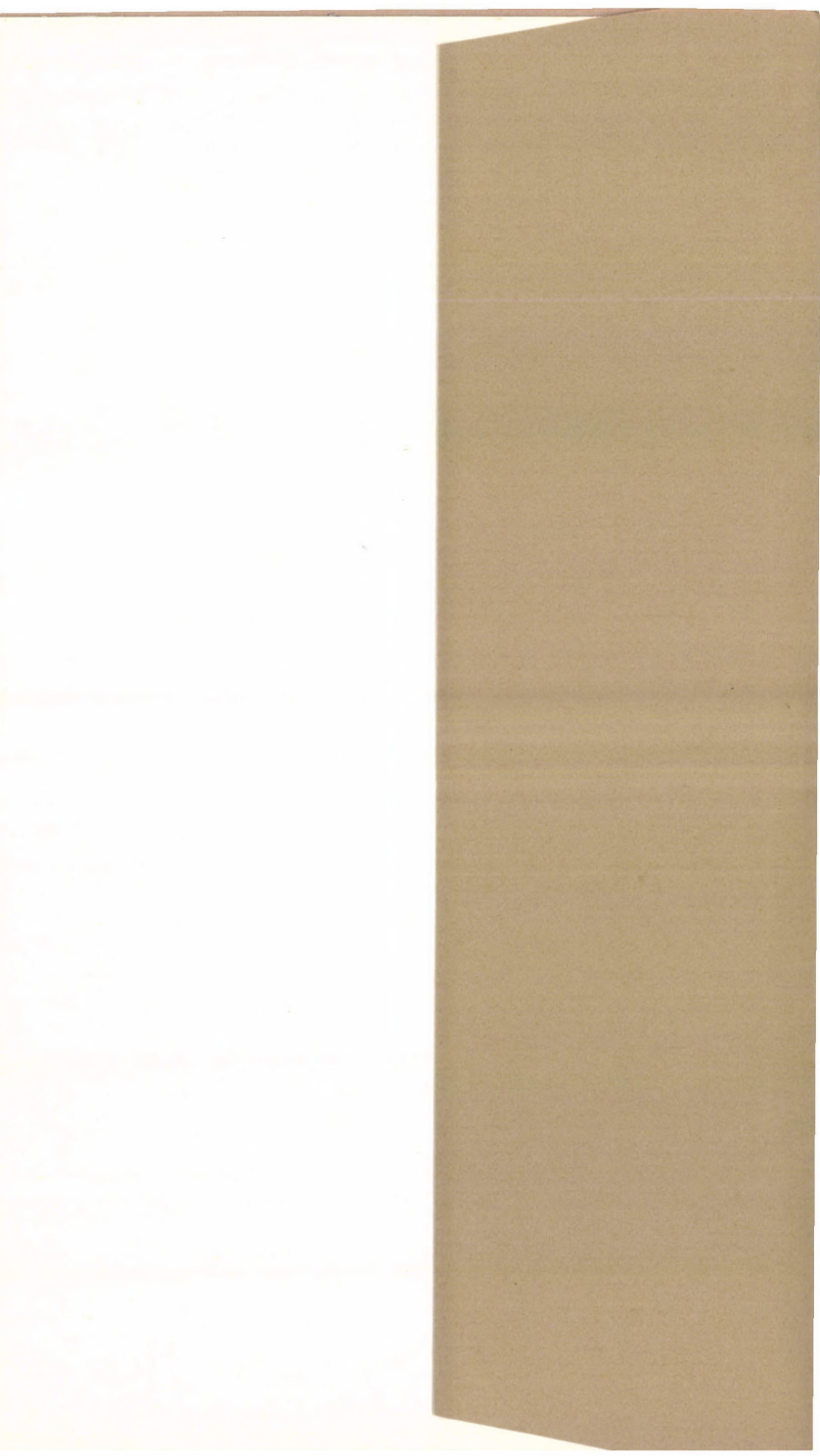
Név szerint csupán egyetlen embert emelnék ki azok közül, akiknek hálával tartozom és akiknek közvetett vagy közvetlen szerepe volt abban, hogy ma a Magyar Tudományos Akadémia tagjaként beszélhetek Önöknek a molekulákról. Édesapám, néhai Náray-Szabó István a szememben képviselte mindazt, amit a harmóniáról mondtam. Tőle örököltem a vonzódást a szép molekulák iránt és példájával ő inspirált a tudományos munkára. Bár meglehetősen impulzív egyéniség volt, és ezért sok ellenséget szerzett magának, végtelenül türelmes tudott lenni a megváltoztathatatlan élethelyzetekkel és a hiteles emberekkel szemben. Akárcsak eddig, további pályámon is az Ő példáját szeretném követni, legfőbb kötelességemnek tartom, hogy mindenütt minőségi munkára törekedjek, a magam módján segítsék az új rend kialakításában, miközben kellő megértéssel és alázattal fogadom el mások álláspontját.

7. IRODALOM

1. W. HEISENBERG, A rész és az egész. Gondolat, Budapest 1983.
2. E. FISCHER, Ber. Deutsch. Chem. Ges. **27**, 2984 (1894).
3. G. NÁRAY-SZABÓ, J. Mol. Graph. **7**, 76 (1989).
4. E. D. GETZOFF, J. A. TAINER, A. J. OLSON, A. PADLAN, G. H. COHEN, D. R. DAVIES in, S. TONEGAWA, Tudomány „Az élet molekulái” c. különszáma, 1988, 82. old.
5. L. GRÁF, Á. JANCsó, L. SZILÁGYI, G. HEGYI, K. PINTÉR, G. NÁRAY-SZABÓ, J. HEPP, K. MEDZIHRADESKY, W. J. RUTTER, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **85**, 4961 (1988).
6. G. NÁRAY-SZABÓ, J. Mol. Catal. **47**, 281 (1988).
7. G. NÁRAY-SZABÓ, Catal. Lett. **2**, 185 (1989).
8. M. CZUGLER, J. G. ÁNGYÁN, G. NÁRAY-SZABÓ, E. WEBER, J. Am. Chem. Soc. **108**, 1275 (1986).
9. R. D. GANDOUR, N. A. R. NABULSI, F. R. FRONCZEK, J. Am. Chem. Soc. **112**, 7816 (1990).
10. G. NÁRAY-SZABÓ, J. Am. Chem. Soc. **106**, 4584 (1984).
11. P. FURET, A. SELE, N. C. COHEN, J. Mol. Graph. **6**, 182 (1988).
12. G. NÁRAY-SZABÓ, J. G. ÁNGYÁN, P. R. SURJÁN, Z. SZALÓCZY, K. ŐSAPAY, I. KÖVESDI and I. KOLOSSVÁRY, Int. J. Quant. Chem. **38**, 163 (1990).
13. C. HANSCH, B. A. HATHAWAY, Z. R. GUO, C. DIAS SELASSIE, S. W. DIETRICH, J. M. BLANEY, R. LANGRIDGE, K. W. VOLZ, B. T. KAUFMAN, J. Med. Chem. **27**, 129 (1984).
14. G. NÁRAY-SZABÓ, in J. MARUANI, ed., Molecules in Physics, Chemistry and Biology. Vol. I, Kluwer, Dordrecht 1988, 205. old.
15. R. HOFFMANN, J. Aesth. Art Crit. **48**, 191 (1990).
16. I. HARGITTAI, ed., Symmetry Unifying Human Understanding. Pergamon, New York 1986.

17. Az ábra Max Perutztól származik.
18. G KEPES, The New Landscape in Art and Science. Paul Theobald, Chicago 1956.
- 19.. D. E. KOSHLAND, Jr., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **44**, 98 (1958).
20. W. N. LIPSCOMB, Proc. R. A. Welch Found. Conf. Chem. Res. **15**, 140 (1971). Az ábra reprodukciójának engedélyezéséért ezúton mondok köszönetet.

A kiadásért felelős
az Akadémiai Kiadó és Nyomda Vállalat igazgatója
A nyomdai munkálatokat
az Akadémiai Kiadó és Nyomda Vállalat végezte
Felelős vezető: Zöld Ferenc
Budapest, 1992
Nyomdai táskaszám: 20900
Felelős szerkesztő: Nagy Tibor
Műszaki szerkesztő: Kiss Zsuzsa
Kiadványszám: I/48.
Megjelent: 1,97 (A/5) ív terjedelemben
HU ISSN 0236-6258



Ára: 70,- Ft